

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2001 (11.04.01)	
International application No. PCT/IB00/01112	Applicant's or agent's file reference AO1373M
International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	Priority date (day/month/year) 09 August 1999 (09.08.99)
Applicant TAKADA, Shigeo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 11 December 2000 (11.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2001 (22.11.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AO1373M	
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi Kanagawa 259-1143 Japan (for all designated States except US)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi Kanagawa 259-1143 Japan (for JP)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Shinji IGARASHI Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2001 (22.11.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AO1373M	
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning:									
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative								
Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji KRF Building 5th floor 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality</td> <td>State of Residence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No. 03 3271 1331</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No. 03 3271 1410</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality	State of Residence	Telephone No. 03 3271 1331		Facsimile No. 03 3271 1410		Teleprinter No.	
State of Nationality	State of Residence								
Telephone No. 03 3271 1331									
Facsimile No. 03 3271 1410									
Teleprinter No.									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:									
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence								
Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji 8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg. 8-7, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality</td> <td>State of Residence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No. 03-3538-5680</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No. 03-3538-5686</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality	State of Residence	Telephone No. 03-3538-5680		Facsimile No. 03-3538-5686		Teleprinter No.	
State of Nationality	State of Residence								
Telephone No. 03-3538-5680									
Facsimile No. 03-3538-5686									
Teleprinter No.									
3. Further observations, if necessary:									
4. A copy of this notification has been sent to:									
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned								
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned								
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Shinji IGARASHI
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

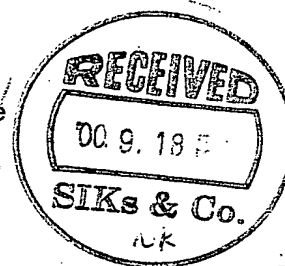
NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 04 September 2000 (04.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AO1373M	International application No. PCT/IB00/01112

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al (for all designated States except US)
TAKADA, Shigeo et al (for US)

International filing date : 09 August 2000 (09.08.00)
Priority date(s) claimed : 09 August 1999 (09.08.99)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 23 August 2000 (23.08.00)
List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EE,ES,FI,GB,
GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,
MN,MW,MX,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,
ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Shinji IGARASHI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

PCT

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 31 January 2001 (31.01.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AO1373M	
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 August 1999 (09.08.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
09 Augu 1999 (09.08.99)	11/224883	JP	08 Dece 2000 (08.12.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Shinji IGARASHI

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

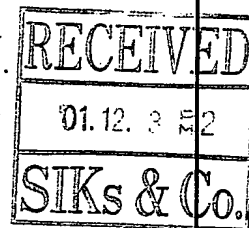
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2001 (22.11.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AO1373M	
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi Kanagawa 259-1143 Japan (for all designated States except US)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi Kanagawa 259-1143 Japan (for JP)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Shinji IGARASHI Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING PAYMENT
OF PRESCRIBED FEES(PCT Rules 14, 15 and 16 and Administrative
Instructions, Sections 304(a) and (b) and 323(b))

From the RECEIVING OFFICE

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor
KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

RECEIVED

00.9.4.93

SIKs & Co.

ME

Date of mailing (day/month/year) 30 August 2000 (30.08.00)		
Applicant's or agent's file reference A01373M		PAYMENT DUE See items 3 and 4 for time limits
International application No. PCT/IB00/01112	Date of receipt (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	Priority date (day/month/year) 09 August 1999 (09.08.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. The applicant is hereby notified that this receiving Office has received:

☒ the payment of all the prescribed fees, and ☐ an overpayment, which will be refunded in due course.☐ no or insufficient payment of the prescribed fees and the applicant is hereby invited to pay the balance due, as summarized under item 2, within the time limit(s) indicated under item 3.

2. Fees and payment calculation:

USD *2,083.00	-	USD *2,083.00	=	none
Total fees payable		Amount paid		Balance

☒ The details of the calculation are given in the Annex.

3. Time limit(s) for payment and amount(s) payable (Rules 14.1, 15.4 and 16.1(f)):

☐ within ONE MONTH from the date of receipt of the international application (for the transmittal fee (if any), the search fee, the basic fee and the designation fee). The amount payable for each fee is the amount applicable on the date of receipt of the international application.☐ within ONE YEAR from the priority date (only for the designation fee and only if this time limit expires later than the above time limit).

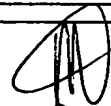
— If the designation fee is paid within one month from the date of receipt of the international application, the amount payable is the amount applicable on that date of receipt.

— If the designation fee is paid within one year from the priority date but later than one month from the date of receipt of the international application, the amount payable is the amount applicable on the date of payment. The receiving Office should be consulted for the applicable amount.

☐ within 16 MONTHS from the priority date (only for the fee for priority document). The applicant's attention is drawn to the fact that the request made by the applicant under Rule 17.1(b) will be considered not to have been made unless the fee is paid within that time limit.

4. Additional observations (if necessary):

☐ Under rule 19.4(c), "date of receipt", for the purposes of computing time limits for payment of the transmittal fee, basic fee, designation fee and search fee, means the date on which the international application was actually received by RO/IB and not the date of receipt indicated above.☐ The search copy will not be transmitted to the International Searching Authority until the search fee is paid (therefore the start of the international search will be delayed) (Rule 23.1(a) and (b)).

Name and mailing address of the receiving Office International Bureau of WIPO PCT Receiving Office Section 34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 910 06 10 (Groups 3 and 4)	Authorized officer  Mirjam Cavalleri Telephone No. (41-22) 338 94 80
---	--



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**ANNEX TO FORM PCT/RO/102
CALCULATION OF THE PRESCRIBED FEES**

International application No.
PCT/IB00/01112

T Transmittal Fee

Prescribed amount: USD ***200.00 **T**

Amount paid: - USD ***200.00 ☒ correct amount

Balance: = none ☐ overpayment

☐ balance due

S Search Fee (ISA/JP)

Prescribed amount: USD ***720.00 **S**

Amount paid: - USD ***720.00 ☒ correct amount

Balance: = none ☐ overpayment

☐ balance due

I International Fee

B Basic Fee

Fixed amount for first 30 sheets: USD ***427.00 **b1**

Amount per additional sheet: USD 10.00

Number of additional sheets: x 0 = none **b2**

Prescribed amount (b1 + b2) = USD ***427.00 **B**

D Designation Fee

Amount of designation fee: USD ****92.00

Number of designation fees payable (maximum 8): x 83

Prescribed amount = USD ***736.00 **D**

R Reduction where PCT-EASY software is used

(See the PCT Applicant's Guide, Volume I, General Part, for details on the availability of this reduction): - none **R**

Sub-total (B + D - R): = USD *1,163.00 **B+D-R**

Prescribed total amount (The amount to be entered at I is the sub-total entered at (B + D - R), except where the applicant is (or all applicants are) entitled to a reduction of 75%, in which case the amount to be entered at I is 25% of the sub-total (B + D - R); certain applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee; see Notes to the Fee Calculation sheet as annexed to the Request form, PCT/RO101, for details): = USD *1,163.00 **I**

Amount paid: - USD *1,163.00 ☒ correct amount

Balance: = none ☐ overpayment

☐ balance due

P Fee for priority document

Prescribed amount: none **P**

Amount paid: - none ☒ correct amount

Balance: = none ☐ overpayment

☐ balance due

Additional observations (if necessary)

- ☐ The amount paid for the designation fee covers the following designations: _____
- ☐ Other (specify): _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

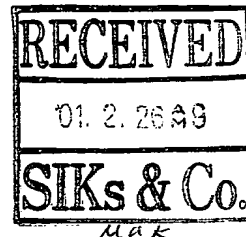
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 February 2001 (15.02.01)		
Applicant's or agent's file reference AO1373M		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	Priority date (day/month/year) 09 August 1999 (09.08.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
15 February 2001 (15.02.01) under No. WO 01/10451

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

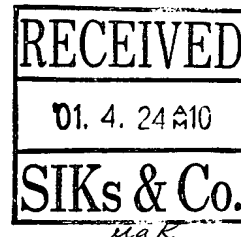
INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 11 April 2001 (11.04.01)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference AO1373M			
International application No. PCT/IB00/01112	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	Priority date (day/month/year) 09 August 1999 (09.08.99)	
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al			

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD,
SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until **31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>Zakaria EL KHODARY</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) A01373M

Box No. I TITLE OF INVENTION

THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.

995 Saso-cho, Fukuchiyama-shi,
Kyoto 620-0932 Japan

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

0773-23-1825

Facsimile No.

0773-23-6759

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality:

Japan

State (i.e. country) of residence:

Japan

This person is applicant
for the purposes of:

☐

all designated
States

☒

all designated States except
the United States of America

☐

the United States
of America only

☐

the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD.

164 Shimokasuya, Isehara-shi,
Kanagawa 259-1143 Japan

This person is:

☒

applicant only

☐

applicant and inventor

☐

inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

Japan

State (i.e. country) of residence:

Japan

This person is applicant
for the purposes of:

☐

all designated
States

☒

all designated States except
the United States of America

☐

the United States
of America only

☐

the States indicated in
the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

9621 IMAMURA Masazumi

9263 SHIOZAWA Hisao

9584 KAMATA Junji

5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan

Telephone No.

03-3271-1331

Facsimile No.

03-3271-1410

Teleprinter No.

☐ Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TAKADA Shigeo

517-12, Higashitomioka, Isehara-shi,
Kanagawa 259-1112 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NAGATO Yasuhiro

2-10-12, Morinosato, Atsugi-shi,
Kanagawa 243-0122 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MURAKAMI Masahiro

Room 703, Eru-Arukasaru,
3-100 Sasoshinmachi, Fukuchiyama-shi,
Kyoto 620-0055 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes: at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) GW Guinea-Bissau

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ CR Costa Rica ☒ GH Ghana
- ☒ DM Dominica ☒ MA Morocco
- ☒ GD Grenada ☒ TZ United Republic of Tanzania

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

5 PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 09/08/1999	Patent Application No. 11-224883	JAPAN		
item (2)				
item (3)				

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA)
(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / JP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains the following number of sheets:

request : 4
description (excluding sequence listing part) : 12
claims : 1
abstract : 1
drawings : 5
sequence listing part of description : 0

Total number of sheets : 23

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

1. ☐ fee calculation sheet
2. ☐ separate signed power of attorney
3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
4. ☐ statement explaining lack of signature
5. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):
6. ☐ translation of international application into (language):
7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form
9. ☐ other (specify):

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

Japanese

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

IMAMURA Masazumi

SHIOZAWA Hisao

KAMATA Junji

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号

国際出願日

(受付印)

出願人又は代理人の登録記号
(希望する場合、最大12字)

A01373M

第 I 欄 発明の名称

糖尿病治療剤

第 II 欄 出願人

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

天藤製薬株式会社

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.

〒620-0932 日本国京都府福知山市笹尾町995

995 Saso-cho, Fukuchiyama-shi,

Kyoto 620-0932 Japan

☐ この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

0773-23-1825

ファクシミリ番号:

0773-23-6759

加入電話番号:

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国について出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

東海教育産業株式会社

TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD.

〒259-1143 日本国神奈川県伊勢原市下粕屋164

164 Shimokasuya, Isehara-shi,

Kanagawa 259-1143 Japan

この欄に記載した者は
次に該当する:

☒ 出願人のみである。

☐ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国について出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

9621 弁理士 今村正純 IMAMURA Masazumi

9263 弁理士 塩澤寿夫 SHIOZAWA Hisao

9584 弁理士 釜田淳爾 KAMATA Junji

〒104-0031 日本国東京都中央区京橋一丁目5番5号

KRFビル5階

5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome,

Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN

電話番号:

03-3271-1331

ファクシミリ番号:

03-3271-1410

加入電話番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

PAGE BLANK (USPTO)

第 III 欄の続き その他の出願人又は発明者

この続表を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

高田 繁生 TAKADA Shigeo

〒259-1112 日本国 神奈川県伊勢原市東富岡 517-12
517-12, Higashitomioka, Isehara-shi,
Kanagawa 259-1112 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する：

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

長 戸 康和 NAGATO Yasuhiro

〒243-0122 日本国 神奈川県厚木市森の里 2-20-12
2-20-12, Morinosato, Atsugi-shi,
Kanagawa 243-0122 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する：

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

村上 正裕 MURAKAMI Masahiro

〒620-0055 日本国 京都府福知山市篠尾新町 3-100
エル・アルカサル 703号
Room 703, Eru-Arukasaru,
3-100 Sasoshinmachi, Fukuchiyama-shi,
Kyoto 620-0055 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する：

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

この欄に記載した者は、次に該当する：

- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

国籍（国名）：

住所（国名）：

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続表に記載されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅴ 欄 国の指定

規則 4.9(a)の規定に基づき次の指定を行う (該当する□にレ印を付すこと、少なくとも1つの□にレ印を付すこと)。

広域半導体

- ☒ **AP** **AR** I P O 半導体 : **GH** ガーナ Ghana, **GM** ガンビア Gambia, **KE** ケニア Kenya, **LS** レソト Lesotho, **MW** マラウイ Malawi, **SD** スーダン Sudan, **SL** シエラ・レオネ Sierra Leone, **SZ** スワジランド Swaziland, **TZ** タンザニア United Republic of Tanzania, **UG** ウガンダ Uganda, **ZW** ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締結国である他の国
- ☒ **EA** ユーラシア半導体 : **AM** アルメニア Armenia, **AZ** アゼルバイジャン Azerbaijan, **BY** ベラルーシ Belarus, **KG** キルギス Kyrgyzstan, **KZ** カザフスタン Kazakhstan, **MD** モルドヴァ Republic of Moldova, **RU** ロシア Russian Federation, **TJ** タジキスタン Tajikistan, **TM** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☒ **EP** ヨーロッパ半導体 : **AT** オーストリア Austria, **BE** ベルギー Belgium, **CH** and **LI** スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, **CY** キプロス Cyprus, **DE** ドイツ Germany, **DK** デンマーク Denmark, **ES** スペイン Spain, **FI** フィンランド Finland, **FR** フランス France, **GB** 英国 United Kingdom, **GR** ギリシャ Greece, **IE** アイルランド Ireland, **IT** イタリア Italy, **LU** ルクセンブルグ Luxembourg, **MC** モナコ Monaco, **NL** オランダ Netherlands, **PT** ポルトガル Portugal, **SE** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☒ **OA** **OAP** I 半導体 : **BF** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **BJ** ベナン Benin, **CF** 中央アフリカ Central African Republic, **CG** コンゴ Congo, **CI** コートジボアール Côte d'Ivoire, **CM** カメルーン Cameroon, **GA** ガボン Gabon, **GN** ギニア Guinea, **GW** ギニア・ビサウ Guinea-Bissau, **ML** マリ Mali, **MR** モリタニア Mauritania, **NE** ニジェール Niger, **SN** セネガル Senegal, **TD** チャード Chad, **TG** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機構のメンバー国と特許協力条約の締結国である他の国 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

国内半導体 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE アラブ首長国連邦 United Arab Emirates | <input checked="" type="checkbox"/> LR リベリア Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL アルバニア Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LS レソト Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT オーストリア Austria | <input checked="" type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia | <input checked="" type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> MA モロッコ Morocco |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova |
| | <input checked="" type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada | <input checked="" type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン
Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ ニュー・ジールランド New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China | <input checked="" type="checkbox"/> PL ポーランド Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR コスタリカ Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU キューバ Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ チェッコ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> RU ロシア Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE ドイツ Germany | <input checked="" type="checkbox"/> SD スーダン Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM ドミニカ Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE エストニア Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES スペイン Spain | <input checked="" type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI フィンランド Finland | <input checked="" type="checkbox"/> SL シエラ・レオネ Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD グレナダ Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE グルジア Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> TR トルコ Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM ガンビア Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TZ タンザニア United Republic of Tanzania |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR クロアチア Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID インドネシア Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> US 米国 United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL イスラエル Israel | |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN インド India | <input checked="" type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> VN ヴィエトナム Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP 日本 Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU ユーゴスラヴィア Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE ケニア Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南アフリカ共和国 South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG キルギス Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC セント・ルシア Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka | |

下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締結国となった国を指定するためのものである

☐

☐

☐

指定の確認の宣言 : 出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。(指定の確認(料金を含む)は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第VI欄 優先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先 の 出 願		
		国内出願 : 国 名	広域出願 : * 広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 09. 08. 99	平成11年特許願 第224883号	日本国 JAPAN		
(2)				
(3)				

☐ 上記 () の番号の先の出願（ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る）のうち、次の () の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

* 先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない（規則4.10(b)(ii)）。追記欄を参照。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択

先の調査結果の利用請求：当該調査の照会（先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）

出願日（日. 月. 年）

出願番号

国名（又は広域官庁）

ISA / JP

第VIII欄 照合欄：出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書	4	枚
明細書（配列表を除く）	12	枚
請求の範囲	1	枚
要約書	1	枚
図面	5	枚
明細書の配列表	0	枚
合 計	23	枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- | | |
|--|---|
| 1. <input type="checkbox"/> 手数料計算用紙 | 5. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第VI欄の () の番号を記載する） |
| <input type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 | |
| <input type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 | 6. <input type="checkbox"/> 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する） |
| 2. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 | 7. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面 |
| 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し | 8. <input type="checkbox"/> ヌクレオチド又はアミノ酸配列表（フレキシブルディスク） |
| 4. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書 | 9. <input type="checkbox"/> その他（書類名を詳細に記載する） |

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の使用言語名： 日本語

第IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

今村 正純



塩澤 寿夫



金田 淳爾



受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

3. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された
国際調査機関

ISA / JP

6. ☐調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

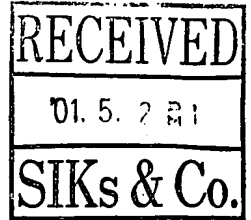
記録原本の受理の日

様式 PCT/RO/101 (最終用紙) (1998年7月：再版2000年1月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人 今村 正純 殿 あて名 〒 104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階
--

PCT見解書

〔PCT規則66〕

発送日 (日.月.年)	01.05.01
----------------	----------

出願人又は代理人 の書類記号 A01373M	応答期間 上記発送日から 2 月以内
---------------------------	-----------------------

国際出願番号 PCT/IB00/01112	国際出願日 (日.月.年) 09.08.00	優先日 (日.月.年) 09.08.99
--------------------------	---------------------------	-------------------------

国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/10

出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - I ☒ 見解の基礎
 - II ☐ 優先権
 - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - IV ☐ 発明の単一性の欠如
 - V ☒ PCT規則66.2(a)(ii)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - VI ☒ ある種の引用文献
 - VII ☐ 国際出願の不備
 - VIII ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条（PCT規則66.2(d)）に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。

どのように? PCT規則66.3の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、PCT規則66.8及び66.9を参照すること。

なお 補正書を提出する追加の機会については、PCT規則66.4を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 09.12.01 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 滝田 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 9 2 8 4
--	--	-------------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(PCT 14条の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------|--------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- ☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- ☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
- ☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- ☐ 出願後に、この国際予備審査機関（または調査）に提出された書面による配列表
- ☐ 出願後に、この国際予備審査機関（または調査）に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- ☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- ☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-7 有
請求の範囲 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 1-7 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-7 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明

請求の範囲1-7は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 2000-72680, A [EX]	07. 03. 00	25. 08. 98	

2. 書面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

REC'D 26 OCT 2001

WIPO


PCT

[PCT 36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 A01373M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/IB00/01112	国際出願日 (日.月.年) 09.08.00	優先日 (日.月.年) 09.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/10		
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告をPCT 36条の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☒ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.12.00	国際予備審査報告を作成した日 11.10.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(PCT 14条の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT35条(2)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲1-7は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP 2000-72680 A [EX]	07.03.00	25.08.98	

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 書類記号 A01373M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/IB00/01112	国際出願日 (日.月.年) 09.08.00	優先日 (日.月.年) 09.08.99
出願人(氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告をPCT18条の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/765, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、 【0001】、【0008】 ファミリーなし	1-7
PA	JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社) 05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】 ファミリーなし	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

速原下 浩一



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

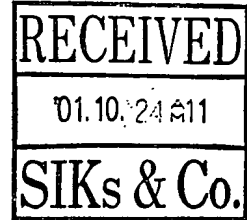
C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997 (02. 09. 97) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05. 9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) 【要約】 ファミリーなし	1-7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

〔PCT 36条及びPCT規則70〕



出願人又は代理人 の書類記号 A01373M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/IB00/01112	国際出願日 (日.月.年) 09.08.00	優先日 (日.月.年) 09.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/10		
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		


1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告をPCT 36条の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☒ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.12.00	国際予備審査報告を作成した日 11.10.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(PCT 14条の規定に基づく命令に回答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT35条(2)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲1-7は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP 2000-72680 A [EX]	07.03.00	25.08.98	

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 2 月 15 日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/10451 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/765, A61P 3/10

Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新
町3-100 エル・アルカサル703号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/IB00/01112

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 9 日 (09.08.2000)

(74) 代理人: 弁理士 今村正純, 外 (IMAMURA,
Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁
目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/224883 1999 年 8 月 9 日 (09.08.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製
薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PROD-
UCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹
尾町995 Kyoto (JP). 東海教育産業株式会社 (TOKAI
EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田繁生
(TAKADA, Shigeo) [JP/JP]; 〒259-1112 神奈川県伊勢
原市東富岡517-12 Kanagawa (JP). 長戸康和 (NAGATO,
Yasuhiro) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の
里2-20-12 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI,

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤

(57) Abstract: Drugs for preventing and/or treating diabetes or complications of diabetes which have a hypoglycemic effect. These drugs contain as the active ingredient a mixture of cyclic and/or chain polylactic acids having a degree of condensation of from 3 to 19.

(57) 要約:

本発明の目的は血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／
又は治療のための医薬を提供することである。本発明によれば、縮合度 3 ～ 19
の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿
病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

WO 01/10451 A1

明細書

糖尿病治療剤

技術分野

本発明は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬、より詳細には、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

背景技術

糖尿病は、インスリンの分泌不足又はその標的細胞側の感受性低下などに基づく糖代謝を中心とした代謝異常であり、高血糖をきたすことが大きな特徴である。高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、網膜症、腎症、神経障害など、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

糖尿病はさらに病型により、インスリン依存型糖尿病（I D D M；I型糖尿病）とインスリン非依存型糖尿病（N I D D M；I I型糖尿病）に分類される。インスリン非依存型糖尿病（I I型糖尿病）は、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要とはせず、食事療法、運動療法および薬物療法の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができる。薬物療法においては、経口血糖低下剤の1種であるインスリン分泌促進剤が臨床で広く用いられている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こしたり、あるいは十分に血糖値をコントロールできないという問題があり、必ずしも満足できるものではない。

そこで、副作用が少なく、血糖値を十分にコントロールすることができる新規な医薬が提供されれば、糖尿病患者の血糖管理に極めて有用であることが期待さ

れる。

発明の開示

本発明は、血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を糖尿病誘発モデルラットに投与することによって血糖値を有意に抑制することができることを見出し、本発明を提供するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されているが、血糖低下作用を有することは本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬が提供される。

本発明の医薬は、特に I I 型糖尿病またはその合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。

本発明の好ましい態様においては、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明の一態様においては、有効成分として用いる縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物として、乳酸（好ましくは、実質的に L-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～

50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を用いることができる。

乳酸の脱水縮合は、例えば、窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができる。

また、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の別の側面によれば、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬または血糖低下用医薬の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、治療有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための方法または血糖を低下する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

図2は、空腹時血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図3は、早朝血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図4は、摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図5は、体重増加に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

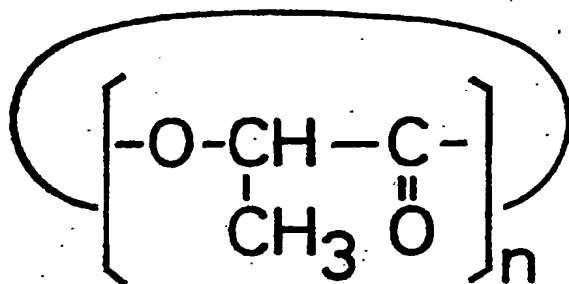
以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の医薬においては、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状

のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3 ～ 19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸には L-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的に L-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 85% 以上、さらに好ましくは 90% 以上、特に好ましくは 95% 以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比

率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、糖尿病誘発マウスにおいて高血糖抑制作用を示すことから、糖尿病又はその合併症（例えば、網膜症、腎症、又は神経症）の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法により得ることができる。

まず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせ、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定され

ることではない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定するこ

とができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り20～2000mg/kg、好ましくは20～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の医薬を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の医薬は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明の医薬は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。糖尿病は高血糖を特徴の一つとする糖代謝異常に基づく疾患であり、本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値を低下させることにより、糖尿病を治療することができ、また糖尿病の疑いのある患者の血糖値を本発明の医薬によりコントロールすることによって糖尿病を予防することもできる。また、糖尿病の患者は高血糖が長期間持続することにより、血管障害を主要因として網膜症、腎症、神経障害などの合併症が生じることが知られている。本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値をコントロールすることにより、これら糖尿病合併症の予防及び／又は治療を達成することもできる。

さらに、本発明の医薬は、これら糖尿病又はその合併症の予防及び／又は治療のためのみならず、血糖低下のために広く用いることができる。臨床的に高血糖が存在すれば、糖尿病が疑われるが、糖尿病以外の各種疾患によることもあり、例えば、膵組織の器質的障害、慢性肝疾患、内分泌疾患、脳圧亢進状態、肥満症、過食、アルコール過飲、胃切除後の食餌性高血糖、発熱性疾患、一酸化炭素中毒、薬剤による血糖上昇など様々な要因により高血糖が生じることがある。本発明の医薬はこれらの高血糖を低下させるために用いてもよい。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 mlを入れた。窒素ガス300 ml／分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150 mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3 mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100 mlに続いてメタノール400 mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500 ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（pH 2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例1：糖尿病誘発マウスを用いたポリ乳酸混合物の作用の評価

（方法）

試験用動物として糖尿病誘発マウス（diabetesマウス；C57BL/KsJ-db/db-Jcl）を用いた。このマウスは第4染色体に存在する劣性遺伝子dbのホモ個体であり、多食により急速にII型糖尿病を発症する糖尿病モデルマウスである。

このマウス（雌；年齢6週齢、日本クレア株式会社より入手）を、（1）標準固形食CE2（日本クレア株式会社より入手）で飼育するCE2群（マウス12頭）と、（2）1重量%（クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重

量%)のポリ乳酸混合物(CPLとも称する)を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群(マウス12頭)に分け、35日間飼育した。対照群はdb遺伝子をヘテロにもつマウス(C57BL/KsJ-db/- Jcl)を用い(マウス4頭)、標準固形食CE2で飼育した。

飼育の全期間に渡って、空腹時血糖値、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重を測定した。

(結果)

空腹時血糖値の測定で得られた結果は下記の表1および図2に示し、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重の測定で得られた結果は、図3～図5に示す。

表1：空腹時血糖値の測定結果(表中の数値の単位は、mg/dl)

飼育期間(日)	対照群 (db/-)	実験群(db/db)	
		標準固形食群	CPL含有餌飼育群
2	77.5±10.4	76.2±16.6	81.6±16.6
7		143.0±18.6	97.3±17.7
12			134.4±19.3
13		192.8±58.5	
18	69.2±11.2		
19			142.7±26.7
20		203.6±44.0	
24	98.0±11.0		
26			173.5±37.8
27			203.4±45.2
28		302.7±75.3	
31	84.9±14.2		
33			209.0±46.1
35		300.9±53.5	

表 1 および図 2 から分かるように、C E 2 群のマウスの空腹時血糖値は成長に伴って増加し、飼育開始 28 日目には 300 mg/dl に達した。一方、C P L 群の空腹時血糖値は飼育全期間に渡って C E 2 群の値よりも有意に低かった。特に飼育開始 27 日目の空腹時血糖値は平均約 203 mg/dl であり、28 日目の C E 2 群の値の約 67% であった。これにより、1% のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって空腹時血糖値が有意に低下することが示された。

特に、本試験で用いた糖尿病モデルマウスは、食事療法や運動療法で血糖値をコントロールすることが困難であるのみならず、インスリンを投与しても血糖値のコントロールが難しいとされているモデルである。このようなモデルマウスに 1% のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって、空腹時血糖値を対照の約 67% まで低下させることができたことは驚異的な結果と言える。これらの結果より、食事療法と運動療法と組み合わせてポリ乳酸混合物の投与を行うことにより、糖尿病患者における血糖値のコントロールを行うことができる可能性が示唆される。

また、図 3 から分かるように、早朝血糖値については C E 2 群と C P L 群との間に有意差はなく、同様の値を示した。

また、図 4 から分かるように、d b 遺伝子をヘテロにもつ対照マウス (C 5 7 B L/K s J - d b / - J c l) の一日平均摂食量は約 4 g であったが、糖尿病誘発マウスでは C E 2 群および C P L 群の何れも成長に伴って一日平均摂食量は急速に増え、飼育開始 29 日後には約 7.5 g に達した。また、一日平均摂食量について、C E 2 群および C P L 群との間に有意差はなかった。

さらに、図 5 から分かるように、マウスの成長に伴う体重増加についても C E 2 群と C P L 群との間に有意差はなく、両群ともに著しく体重が増加し、飼育開始後 29 日で共に平均で約 43 g に達した。一方、対照マウス (C 5 7 B L/K s J - d b / - J c l) の体重増加はそれより緩やかであり、飼育開始 31 日目の体重は平均で約 24 g であった。

産業上の利用の可能性

本発明の医薬は、血糖低下作用を有し、特に糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬。
2. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬。
3. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 または 2 に記載の医薬。
4. 糖尿病が I I 型糖尿病である、請求項 1 に記載の医薬。
5. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の医薬。
6. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 5 に記載の医薬。
7. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODS カラムクロマトグラフィーにより行う請求項 5 または 6 に記載の医薬。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 1 図

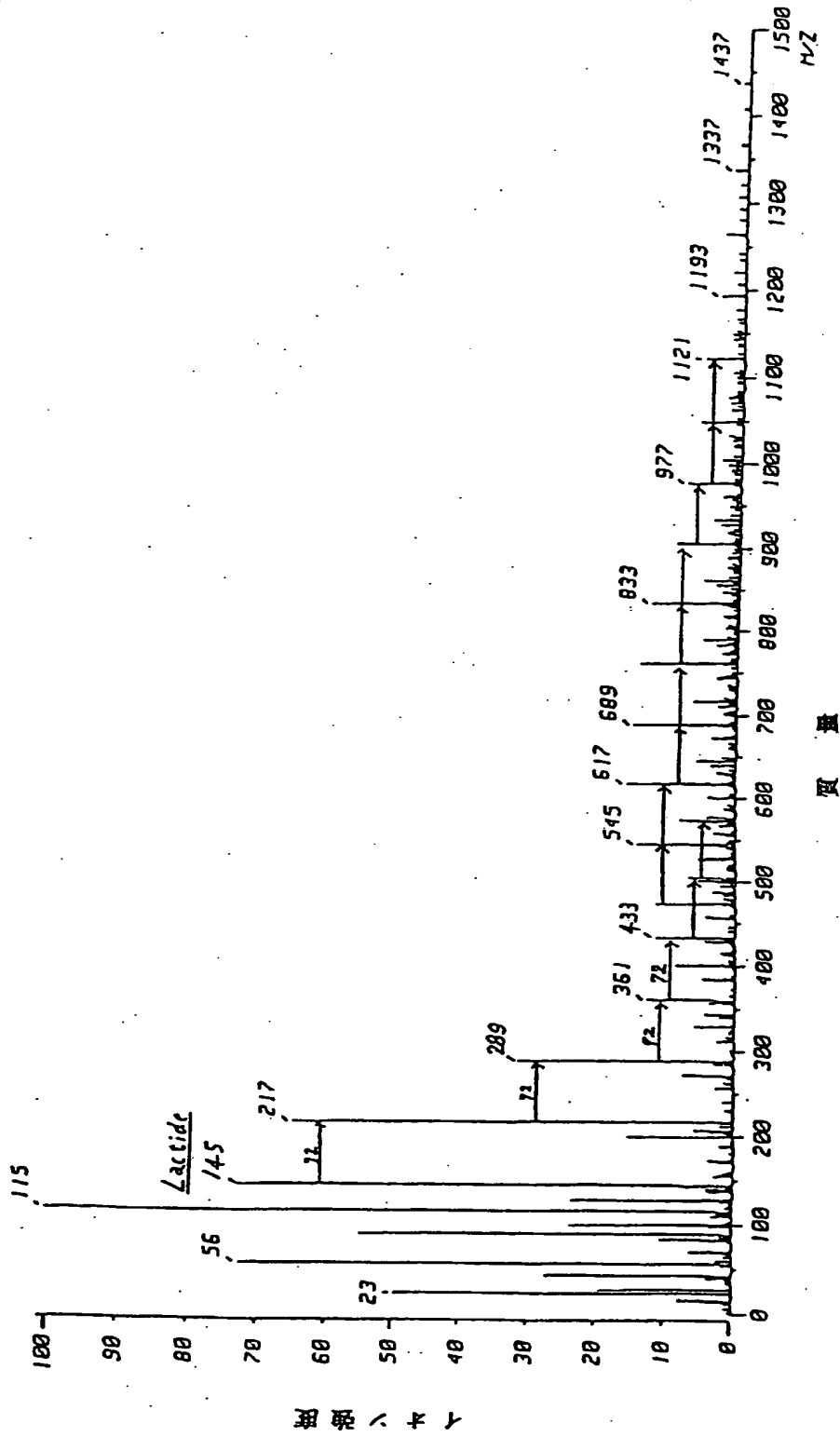
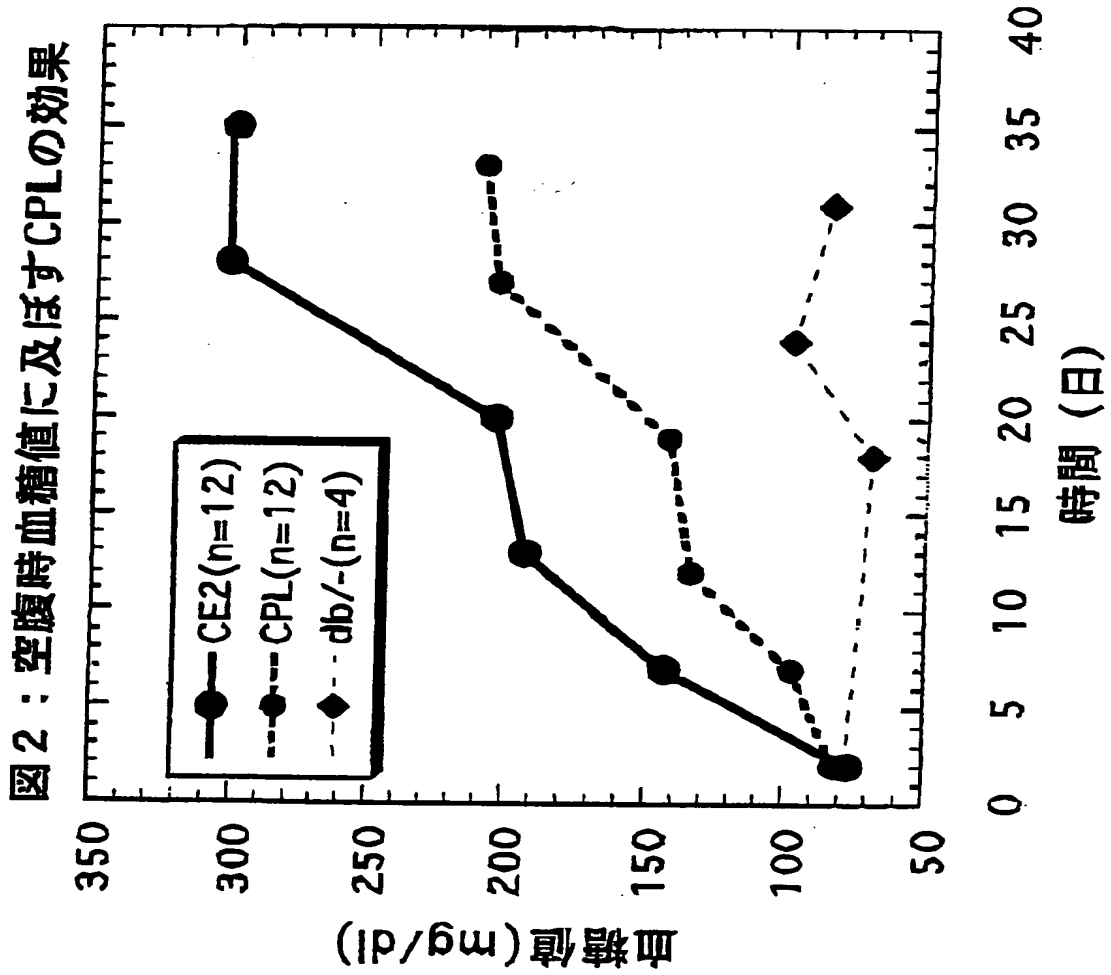


図 1

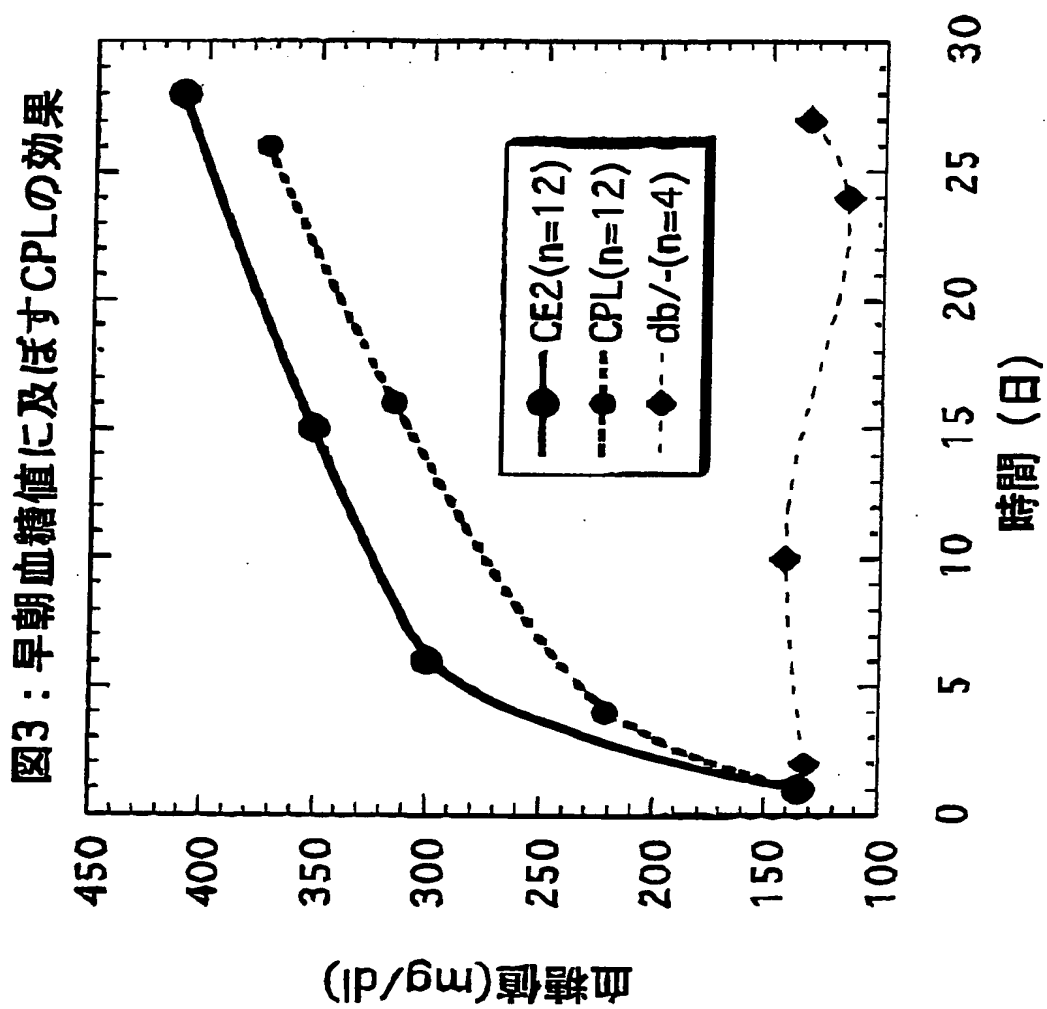
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 2 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

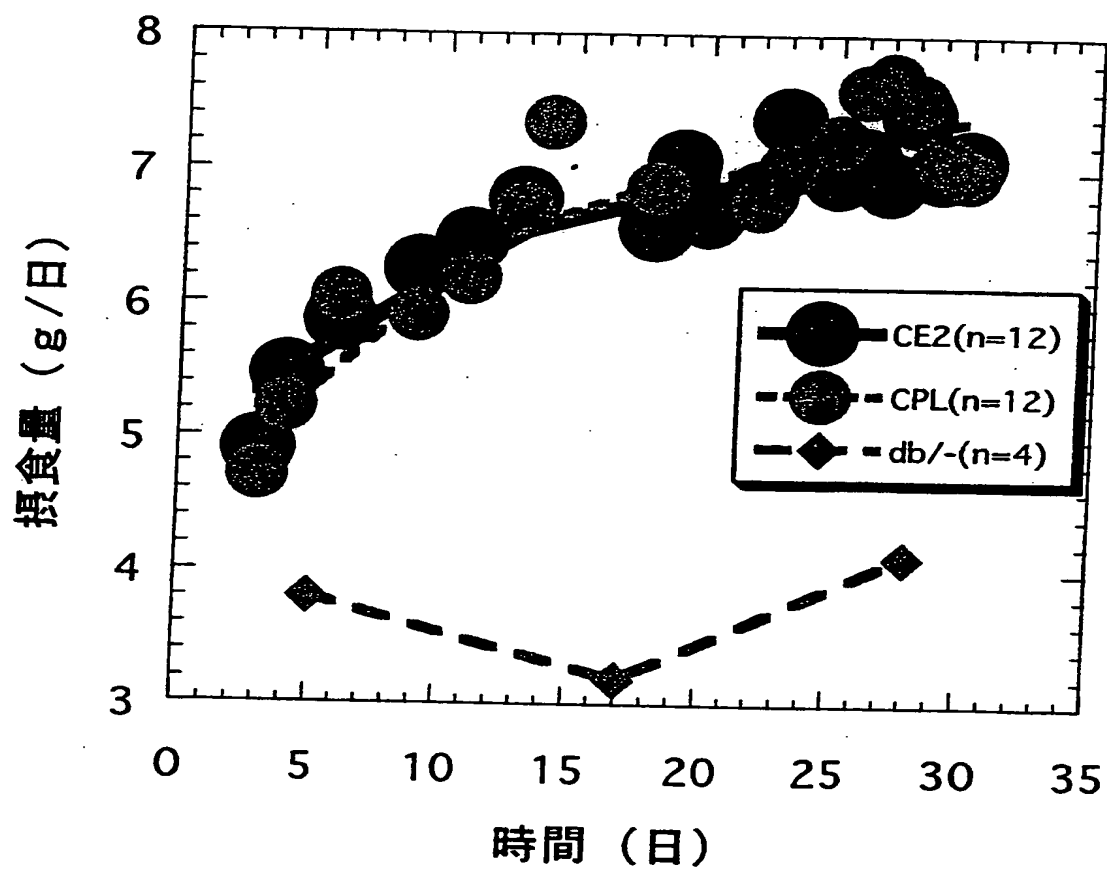
第 3 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

第4図

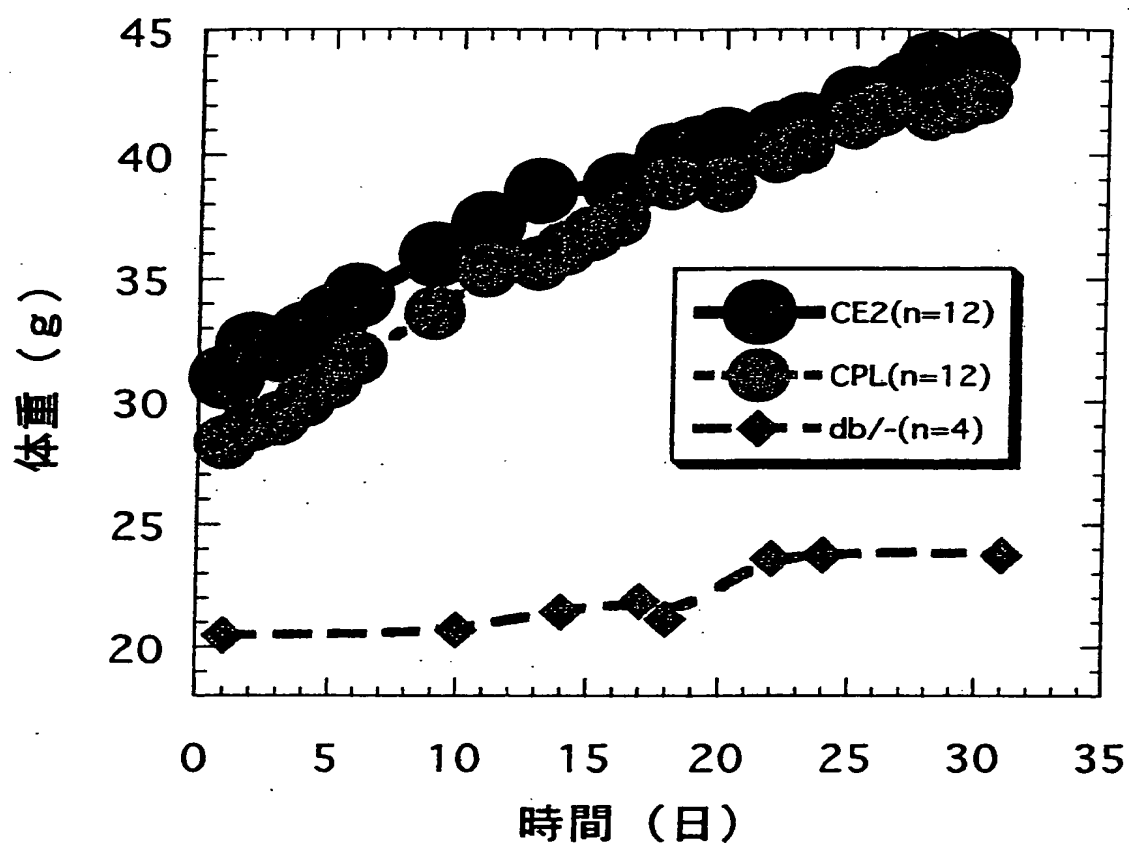
図4：摂食量に及ぼすCPLの効果



THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 5 図

図 5 : 体重増加に及ぼすCPLの効果



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB00/01112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/765, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN) , BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 2000-72680, A (Shumeido K.K.), 07 March, 2000 (07.03.00), abstract; Claims; Par. Nos. [0001], [0008] (Family: none)	1-7
PA	JP, 2000-239171, A (Tokai Kyoiku Sangyo K.K.), 05 September, 2000 (05.09.00), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 10-130153, A (Shumeido K.K.), 19 May, 1998 (19.05.98), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 9-227388, A (Naganushi Tetsuaki), 02 September, 1997 (02.09.97), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 7-233061, A (Global Art K.K.), 05 September, 1995 (05.09.95), abstract (Family: none)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 November, 2000 (15.11.00)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB00/01112

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-336427, A (Global Art K.K.), 03 December, 1994 (03.12.94), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 5-310581, A (Koken K.K.), 22 November, 1993 (22.11.93), abstract (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/10		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P3/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、 【0001】、【0008】 ファミリーなし	1-7
PA	JP, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社) 05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】 ファミリーなし	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15. 11. 00	国際調査報告の発送日 28.11.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬戸下 浩一	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997 (02. 09. 97) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05. 9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	J P, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) 【要約】 ファミリーなし	1-7

明細書

糖尿病治療剤

技術分野

本発明は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬、より詳細には、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

背景技術

糖尿病は、インスリンの分泌不足又はその標的細胞側の感受性低下などに基づく糖代謝を中心とした代謝異常であり、高血糖をきたすことが大きな特徴である。高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、網膜症、腎症、神経障害など、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

糖尿病はさらに病型により、インスリン依存型糖尿病（I D D M；I型糖尿病）とインスリン非依存型糖尿病（N I D D M；I I型糖尿病）に分類される。インスリン非依存型糖尿病（I I型糖尿病）は、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要とはせず、食事療法、運動療法および薬物療法の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができる。薬物療法においては、経口血糖低下剤の1種であるインスリン分泌促進剤が臨床で広く用いられている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こしたり、あるいは十分に血糖値をコントロールできないという問題があり、必ずしも満足できるものではない。

そこで、副作用が少なく、血糖値を十分にコントロールすることができる新規な医薬が提供されれば、糖尿病患者の血糖管理に極めて有用であることが期待さ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

れる。

発明の開示

本発明は、血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を糖尿病誘発モデルラットに投与することによって血糖値を有意に抑制することができることを見出し、本発明を提供するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されているが、血糖低下作用を有することは本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬が提供される。

本発明の医薬は、特に II 型糖尿病またはその合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。

本発明の好ましい態様においては、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明の一態様においては、有効成分として用いる縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物として、乳酸（好ましくは、実質的に L-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～

THIS PAGE BLANK (USPTO)

50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を用いることができる。

乳酸の脱水縮合は、例えば、窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができる。

また、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の別の側面によれば、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬または血糖低下用医薬の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、治療有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための方法または血糖を低下する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

図2は、空腹時血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図3は、早朝血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図4は、摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図5は、体重増加に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

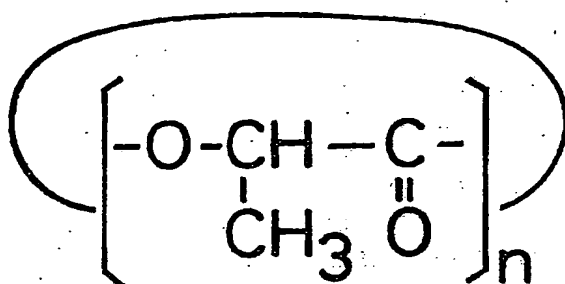
本発明の医薬においては、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状

THIS PAGE BLANK (USPTO)

のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3 ～ 19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸には L-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的に L-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 85% 以上、さらに好ましくは 90% 以上、特に好ましくは 95% 以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比

THIS PAGE BLANK (USPTO)

率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、糖尿病誘発マウスにおいて高血糖抑制作用を示すことから、糖尿病又はその合併症（例えば、網膜症、腎症、又は神経症）の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法により得ることができる。

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定され

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定するこ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

とができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り20～2000mg/kg、好ましくは20～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の医薬を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の医薬は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明の医薬は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。糖尿病は高血糖を特徴の一つとする糖代謝異常に基づく疾患であり、本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値を低下させることにより、糖尿病を治療することができ、また糖尿病の疑いのある患者の血糖値を本発明の医薬によりコントロールすることによって糖尿病を予防することもできる。また、糖尿病の患者は高血糖が長期間持続することにより、血管障害を主要因として網膜症、腎症、神経障害などの合併症が生じることが知られている。本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値をコントロールすることにより、これら糖尿病合併症の予防及び／又は治療を達成することもできる。

さらに、本発明の医薬は、これら糖尿病又はその合併症の予防及び／又は治療のためのみならず、血糖低下のために広く用いることができる。臨床的に高血糖が存在すれば、糖尿病が疑われるが、糖尿病以外の各種疾患によることもあり、例えば、膵組織の器質的障害、慢性肝疾患、内分泌疾患、脳圧亢進状態、肥満症、過食、アルコール過飲、胃切除後の食餌性高血糖、発熱性疾患、一酸化炭素中毒、薬剤による血糖上昇など様々な要因により高血糖が生じることがある。本発明の医薬はこれらの高血糖を低下させるために用いてもよい。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例1：ポリ乳酸混合物の製造

THIS PAGE BLANK (USPTO)

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 mlを入れた。窒素ガス300 ml/分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150 mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3 mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100 mlに続いてメタノール400 mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500 ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（pH 2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例1：糖尿病誘発マウスを用いたポリ乳酸混合物の作用の評価

（方法）

試験用動物として糖尿病誘発マウス（diabetesマウス；C57BL/KsJ-db/db Jcl）を用いた。このマウスは第4染色体に存在する劣性遺伝子dbのホモ個体であり、多食により急速にII型糖尿病を発症する糖尿病モデルマウスである。

このマウス（雌；年齢6週齢、日本クレア株式会社より入手）を、（1）標準固形食CE2（日本クレア株式会社より入手）で飼育するCE2群（マウス12頭）と、（2）1重量%（クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重

THIS PAGE BLANK (USPTO)

量%) のポリ乳酸混合物 (CPLとも称する) を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群 (マウス12頭) に分け、35日間飼育した。対照群はdb遺伝子をヘテロにもつマウス (C57BL/KsJ-db/- Jcl) を用い (マウス4頭)、標準固形食CE2で飼育した。

飼育の全期間に渡って、空腹時血糖値、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重を測定した。

(結果)

空腹時血糖値の測定で得られた結果は下記の表1および図2に示し、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重の測定で得られた結果は、図3～図5に示す。

表1：空腹時血糖値の測定結果(表中の数値の単位は、mg/dl)

飼育期間 (日)	対照群 (db/-)	実験群(db/db)	
		標準固形食群	CPL含有餌飼育群
2	77.5±10.4	76.2±16.6	81.6±16.6
7		143.0±18.6	97.3±17.7
12			134.4±19.3
13		192.8±58.5	
18	69.2±11.2		
19			142.7±26.7
20		203.6±44.0	
24	98.0±11.0		
26			173.5±37.8
27			203.4±45.2
28		302.7±75.3	
31	84.9±14.2		
33			209.0±46.1
35		300.9±53.5	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表1および図2から分かるように、CE2群のマウスの空腹時血糖値は成長に伴って増加し、飼育開始28日目には300mg/dlに達した。一方、CPL群の空腹時血糖値は飼育全期間に渡ってCE2群の値よりも有意に低かった。特に飼育開始27日目の空腹時血糖値は平均約203mg/dlであり、28日目のCE2群の値の約67%であった。これにより、1%のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって空腹時血糖値が有意に低下することが示された。

特に、本試験で用いた糖尿病モデルマウスは、食事療法や運動療法で血糖値をコントロールすることが困難であるのみならず、インスリンを投与しても血糖値のコントロールが難しいとされているモデルである。このようなモデルマウスに1%のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって、空腹時血糖値を対照の約67%まで低下させることができたことは驚異的な結果と言える。これらの結果より、食事療法と運動療法と組み合わせてポリ乳酸混合物の投与を行うことにより、糖尿病患者における血糖値のコントロールを行うことができる可能性が示唆される。

また、図3から分かるように、早朝血糖値についてはCE2群とCPL群との間に有意差はなく、同様の値を示した。

また、図4から分かるように、db遺伝子をヘテロにもつ対照マウス(C57BL/KsJ-db/- Jcl)の一日平均摂食量は約4gであったが、糖尿病誘発マウスではCE2群およびCPL群の何れも成長に伴って一日平均摂食量は急速に増え、飼育開始29日後には約7.5gに達した。また、一日平均摂食量について、CE2群およびCPL群との間に有意差はなかった。

さらに、図5から分かるように、マウスの成長に伴う体重増加についてもCE2群とCPL群との間に有意差はなく、両群ともに著しく体重が増加し、飼育開始後29日で共に平均で約43gに達した。一方、対照マウス(C57BL/KsJ-db/- Jcl)の体重増加はそれより緩やかであり、飼育開始31日目の体重は平均で約24gであった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

産業上の利用の可能性

本発明の医薬は、血糖低下作用を有し、特に糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬。
2. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬。
3. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 または 2 に記載の医薬。
4. 糖尿病が I I 型糖尿病である、請求項 1 に記載の医薬。
5. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の医薬。
6. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 5 に記載の医薬。
7. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 5 または 6 に記載の医薬。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

要約書

本発明の目的は血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することである。本発明によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 1 図

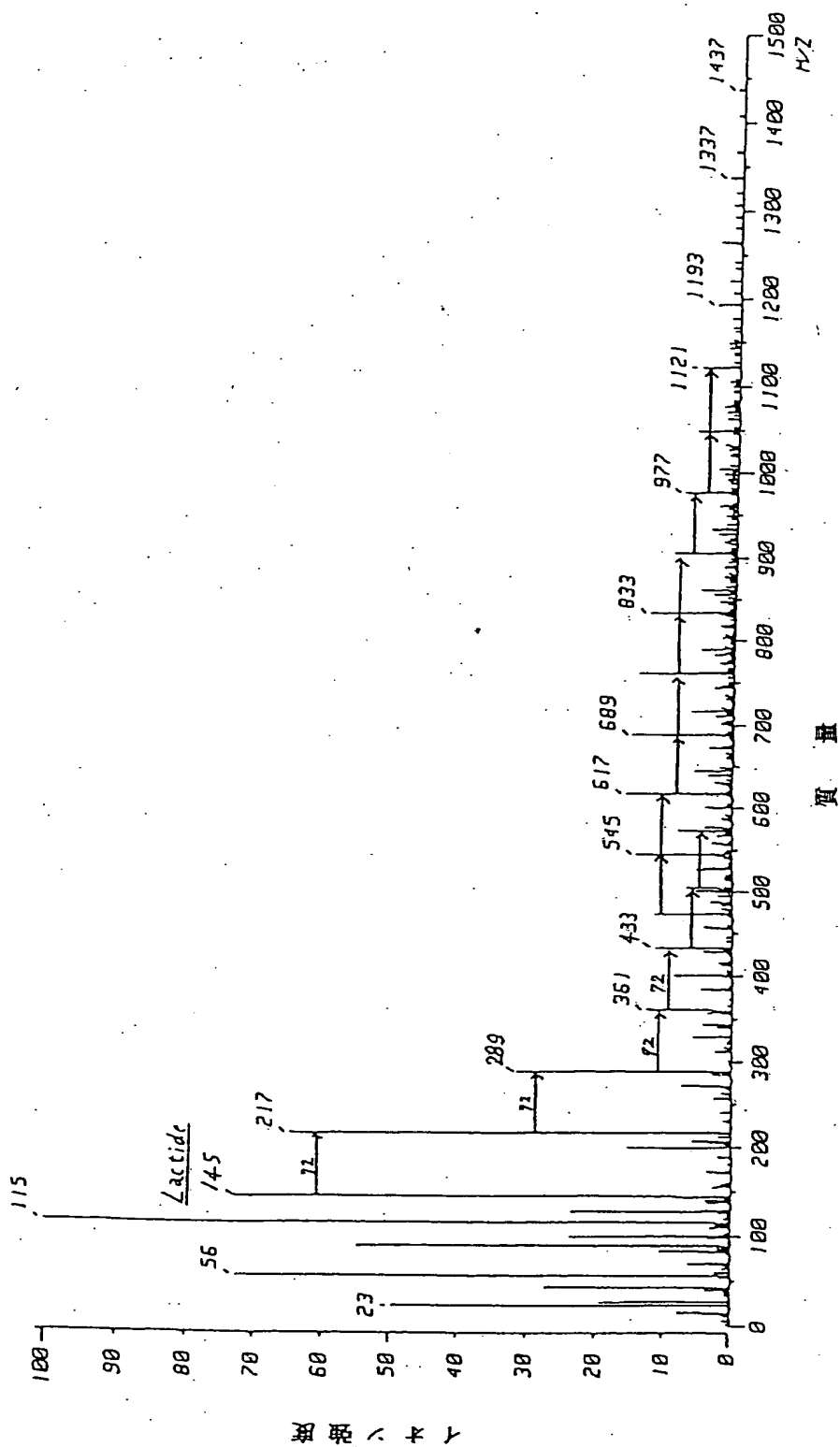
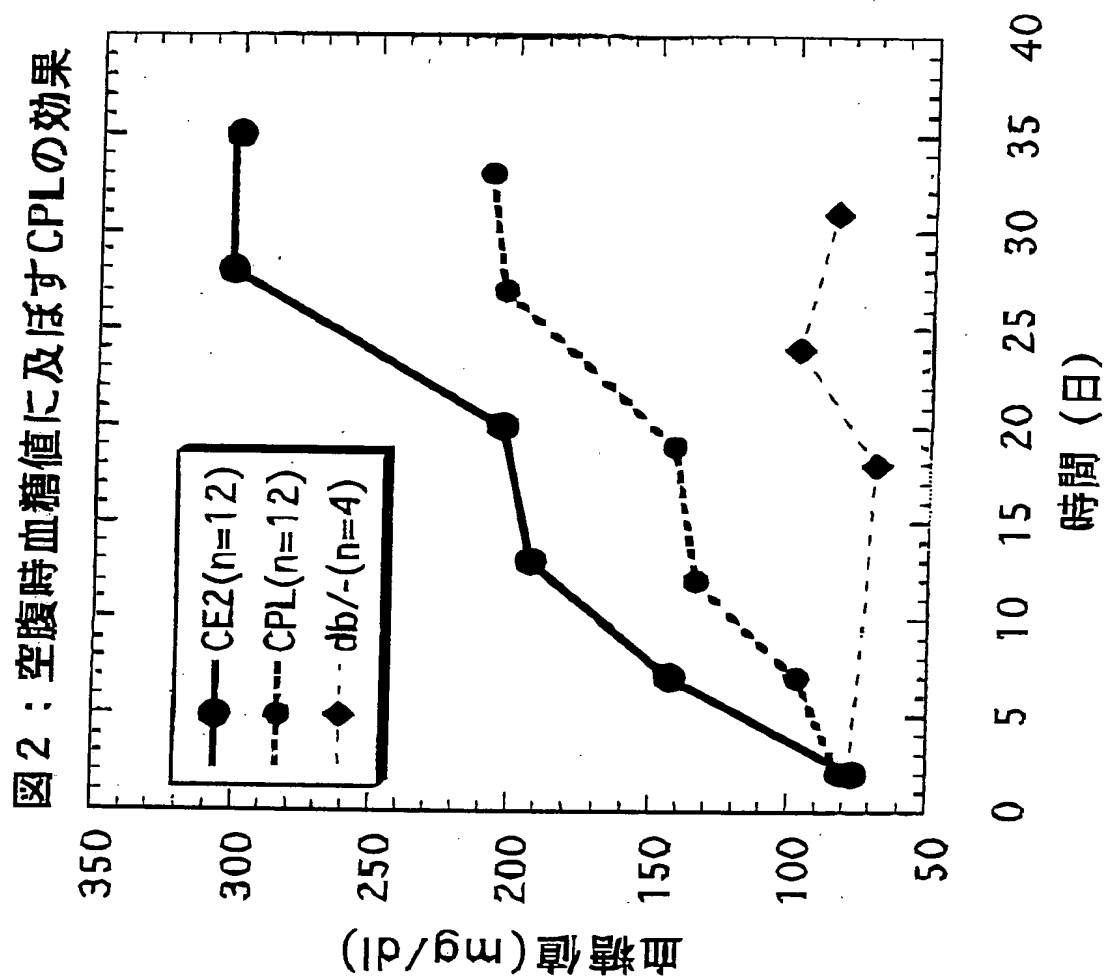


図 1

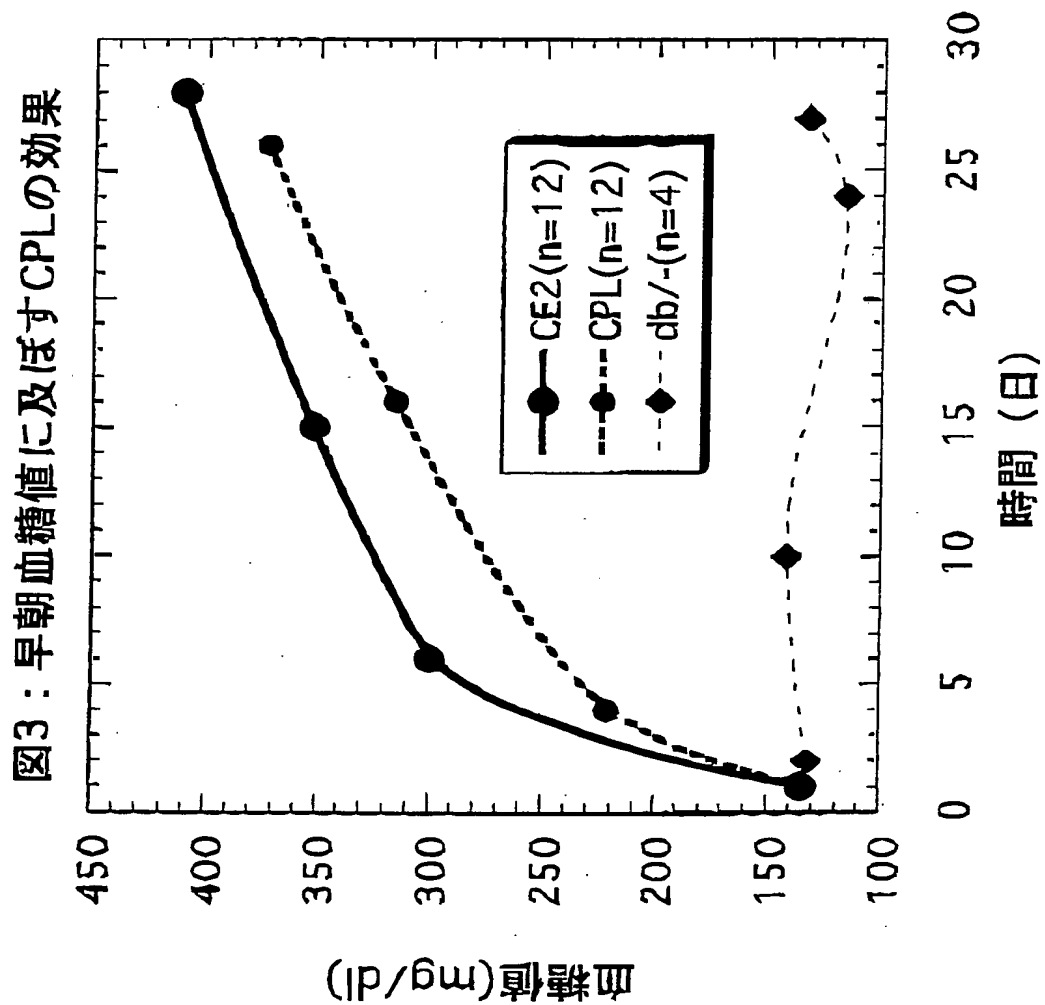
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 2 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

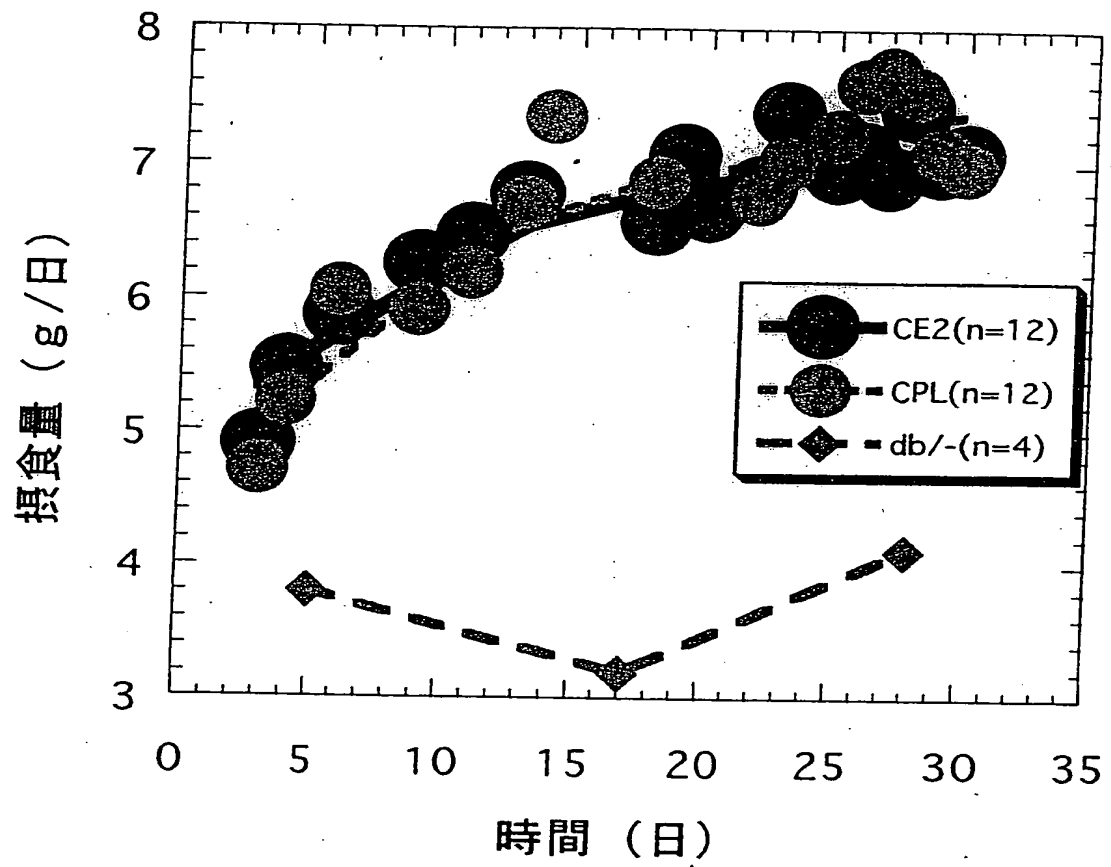
第 3 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 4 図

図 4 : 摂食量に及ぼすCPLの効果



THIS PAGE BLANK (USPTO)